

冬虫夏草和青蒿素抑制狼疮性肾炎复发的研究

卢 岚

内容提要 目的 观察冬虫夏草(简称虫草)和青蒿素抑制狼疮性肾炎复发的作用。方法 61 例经用激素及环磷酰胺冲击治疗已无狼疮活动的狼疮性肾炎患者,随机分为两组,治疗组(31 例)予虫草粉每日 3~4g,分 3 次空腹口服,青蒿素粉每日 0.6g,分 3 次餐后口服,连续服用 3 年。对照组(30 例)口服雷公藤多甙片和(或)保肾康片等药物治疗。两组均连续观察 5 年,监测血肌酐、肌酐清除率、抗核抗体等实验室有关指标及有否狼疮活动的临床表现。结果 治疗组显效 26 例(83.9%),有效 4 例(12.9%),无效 1 例(3.2%);对照组显效 15 例(50.0%),有效 8 例(26.7%),无效 7 例(23.3%),两组显效率比较差异有显著性($P < 0.01$)。治疗组补体 C_3 持续稳定在 $(1.21 \pm 0.20) \text{ g/L}$ 正常水平,肌酐清除率治疗前后比较差异无显著性,与对照组比较差异有显著性,治疗组同时减少了药物本身的不良反应。结论 冬虫夏草和青蒿素可以抑制狼疮肾炎的复发,保护肾功能。

关键词 冬虫夏草 青蒿素 狼疮性肾炎 复发

Study on Effect of Cordyceps Sinensis and Artemisinin in Preventing Recurrence of Lupus Nephritis LU Lan
Department of Nephrology, The Second People's Hospital of Guilin, Guangxi (541001)

Objective: To observe the effect of Cordyceps sinensis and artemisinin in preventing recurrence of lupus nephritis (LN). **Methods:** Sixty-one LN patients, who had no activities by corticosterone and cyclophosphamide (CTX) impacting therapy were randomly divided into two groups. The 31 cases in the treated group were given Cordyceps powder 2~4 g/d before meal and artemisinin 0.6 g/d after meal in three portions orally taken for 3 years. The 30 patients in the control group were treated with tripterygiitotum and/or Baoshenkang tablet. The consecutive observation lasted for 5 years to monitor the clinical manifestations of lupus and laboratory indexes including blood creatinine, creatinine clearance rate (CCr) and antinuclear antibodies (ANA). **Results:** The therapeutic effect showed markedly effective in 26 cases (83.9%), effective in 4 (12.9%) and ineffective in 1 (3.2%) in the treated group, while in the control group, the corresponding numbers were 15 (50.0%), 8 (26.7%) and 7 (23.3%), the difference between the two groups in markedly effective rate was significant ($P < 0.01$). In the treated group, C_3 level was stabilized at above $1.21 \pm 0.20 \text{ g/L}$, which was over the normal range, CCr was unchanged as compared before and after treatment, which was significantly different from that in the control group. Moreover, the side-effects occurred in the treated group was less. **Conclusion:** Cordyceps and artemisinin could prevent the recurrence of LN and protect kidney function.

Key words Cordyceps sinensis, artemisinin, lupus nephritis, recurrence

狼疮性肾炎(LN)是一种常见病、多发病,在使用环磷酰胺(CTX)及甲基强的松龙(MP)联合冲击以及环孢霉素A、骁悉等新疗法和新药物后,在缓解狼疮活动、保护肾脏功能方面可取得显著的进步⁽¹⁾,但迄今为止尚未能解决好LN的复发问题,而反复发作正是预后不良的最主要的原因。自1989年8月我们连续6年观察了经过常规治疗后已停止活动的LN患者31

例,给予长期口服冬虫夏草(简称虫草)和青蒿素,观察中药对抑制LN复发的作用,现报告如下。

临床资料

1 病例选择 本研究病例为我院自1989年8月~1995年10月从未接受过正规治疗的或首次发病的LN患者,诊断均符合1982年美国风湿病学会修订的SLE诊断标准⁽²⁾,同时有血尿、蛋白尿、肾功能损害等肾炎表现。被选患者均经MP(每日1.0g,静脉滴注3日)和(或)强的松(每日1mg/kg,连续口服6个月以

上病情稳定后逐渐撤退)。CTX 冲击疗法(0.8g/次,每月1次,用6次后,改为每3个月1次,总量8g)等治疗后,患者血肌酐(SCr)值上升小于 $30\mu\text{mol/L}$;尿蛋白和尿沉渣阴性,或低于原尿蛋白的50%;没有全身症状和血管炎的表现;血沉(ESR)补体 C_3 正常,抗核抗体(ANA)和抗双链DNA(ds-DNA)抗体阴性,并有5年较完整的随访资料,共61例患者。

2 一般资料 用抽签法随机分为2组,治疗组31例,男2例,女29例;年龄(44.5 ± 21.3)岁;病程(126.5 ± 86.3)天;有4例肾活检,其中Ⅲ型1例,Ⅳ型1例,Ⅴ型2例。对照组30例,男2例,女28例;年龄(43.5 ± 23.9)岁;病程(131.0 ± 79.5)天;有3例肾活检,其中Ⅲ型2例,Ⅴ型1例。

方 法

1 治疗方法 治疗组予冬虫夏草(生药为青海省产)研粉后装空心胶囊,每天3~4g,分3次空腹口服;青蒿素粉剂(桂林制药厂生产,装空心胶囊),每天0.6g,分3次餐后口服,连续服用3年。对照组予雷公藤多甙片(上海医科大学红旗制药厂生产,每片10mg)每次1mg/kg,每天3次和(或)保肾康片(湖南康普制药有限公司生产,每片含阿魏酸哌嗪50mg)每次150mg,每天3次,诸药连续口服6个月,停药1~3个月,继续口服6个月,周而复始,连续3年。观察期间不再使用CTX、糖皮质激素;有明显的LN活动者计入无效病例,再酌情使用糖皮质激素。

2 观察指标 (1)临床症状和体征(长期发热、皮疹、关节炎、体重下降及其他浆膜炎)(2)尿沉渣红细胞、24h尿蛋白(3)血浆白蛋白(4)肾功能(包括肌酐清除率(CCr)、血 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)及血BUN、SCr)(5)系统性红斑狼疮(SLE)血清学指标(包括ANA、补体 C_3)。6个月复查1次,连续观察5年。

3 统计学方法 两组间比较用 t 检验,计数资料的比较用 χ^2 检验。

结 果

1 疗效评定 显效5年内无长期发热、皮疹,血红蛋白(Hb) $>110\text{g/L}$,ESR $<12\text{mm/h}$,补体 $C_3>0.9\text{g/L}$,ANA持续阴性,肾功能损害无进展,尿蛋白定量、血尿、尿比重无改变。有效5年内无长期发热、皮疹、肝功能异常、关节痛等临床表现,补体 C_3 持续3个月 $<0.9\text{g/L}$,ANA转阳性,肾功能损害有轻度进展, Hb $80\sim100\text{g/L}$ 及ESR加快($30\sim40\text{mm/h}$),尿蛋白定量上升超过治疗前50%,血尿加重(>10 个/HP),

尿比重下降(<1.010)。无效5年内有1次以上明显的狼疮活动,各实验室指标未达到有效标准者。

2 两组疗效比较 治疗组显效26例(83.9%),有效4例(12.9%),无效1例(3.2%);对照组显效15例(50.0%),有效8例(26.7%),无效7例(23.3%)。显效率两组比较差异有显著性($\chi^2=7.94, P<0.01$)。治疗组有8例连续观察11年,未见复发,生活质量好,其中有2例完成正常的妊娠过程,未有明显肾功能改变及狼疮活动的症状,亦未出现眼底改变,无胎儿畸型等不良反应。

3 两组患者治疗前及治疗后不同阶段肾功能测定结果 见表1。BUN、SCr、CCr治疗组患者治疗后比较差异无显著性,而对照组在治疗后不同时期有轻重不同的改变($P<0.05$ 或 $P<0.01$);两组间比较BUN第3、第5年差异有显著性($P<0.01$);SCr第1、第5年差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);CCr第3、第5年差异有显著性($P<0.01$)。

表1 两组患者治疗前及治疗后不同阶段肾功能的测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BUN (mmol/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	CCr (ml/min)
治疗组 (31)			
治疗前	8.67 ± 2.82	132.01 ± 98.74	80.02 ± 16.45
治疗后			
第1年	8.61 ± 3.70	$126.40 \pm 47.01^{\Delta}$	82.11 ± 14.36
第3年	$7.82 \pm 2.84^{\Delta\Delta}$	118.08 ± 26.23	$78.18 \pm 15.34^{\Delta\Delta}$
第5年	$8.61 \pm 4.56^{\Delta\Delta}$	$117.07 \pm 64.78^{\Delta\Delta}$	$78.14 \pm 19.46^{\Delta\Delta}$
对照组 (30)			
治疗前	8.63 ± 2.76	131.04 ± 87.62	80.10 ± 16.37
治疗后			
第1年	9.34 ± 4.82	168.02 ± 97.31	78.23 ± 16.34
第3年	$10.94 \pm 4.52^*$	154.06 ± 96.64	$60.34 \pm 23.45^{**}$
第5年	$12.21 \pm 5.21^{**}$	$231.32 \pm 97.89^{**}$	$54.43 \pm 12.26^{**}$

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ ()内为例数

4 两组患者治疗前及治疗后不同阶段血浆白蛋白、24h尿蛋白、补体 C_3 及血 β_2 -MG测定结果 见表2。血浆白蛋白两组比较仅第3年差异有显著性($P<0.05$)。24h尿蛋白治疗后不同阶段两组比较差异有显著性($P<0.01$),这可能与机体代偿能力有关。补体 C_3 治疗组持续稳定,而对照组呈持续性下降趋势,两组比较,差异有显著性(第1年 $P<0.05$;第3、第5年 $P<0.01$)。血 β_2 -MG对照组第5年上升($P<0.05$),治疗组持续稳定,两组比较(第5年)差异有显著性($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前及治疗后不同阶段血浆白蛋白、24h 尿蛋白、补体 C₃ 及血 β₂-MG 的测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		血浆白蛋白(g/L)	24h 尿蛋白(g)	补体 C ₃ (g/L)	血 β ₂ -MG(mg/L)
治疗 (31)	治疗前	35.08 ± 17.36	1.82 ± 1.48	1.21 ± 0.22	1.62 ± 0.34
	治疗后				
	第 1 年	38.22 ± 16.17	1.48 ± 1.26 ^{△△}	1.21 ± 0.20 [△]	1.63 ± 0.33
	第 3 年	39.84 ± 12.08 [△]	1.32 ± 0.82 ^{△△}	1.22 ± 0.21 ^{△△}	1.62 ± 0.45
	第 5 年	37.77 ± 13.32	1.22 ± 0.86 ^{△△}	1.25 ± 0.26 ^{△△}	1.63 ± 0.43 [△]
对照 (30)	治疗前	35.04 ± 17.90	1.87 ± 1.42	1.20 ± 0.23	1.62 ± 0.32
	治疗后				
	第 1 年	35.02 ± 15.38	2.52 ± 1.22 ^{**}	1.05 ± 0.32 [*]	1.64 ± 0.46
	第 3 年	34.92 ± 15.26	2.36 ± 1.18 ^{**}	1.01 ± 0.22 ^{**}	1.82 ± 0.31
	第 5 年	30.67 ± 12.68	2.87 ± 1.45 ^{**}	0.78 ± 0.24 ^{**}	2.02 ± 0.86 [*]

注 :与本组治疗前比较 ,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组同期比较 ,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ ()内为例数

讨 论

尽管随着 MP 与 CTX 联合冲击疗法的应用 ,LN 的预后有一定的改善 ,但 SLE 具有反复发作的特性 ,大量和多种免疫复合物沉积在肾小球基底膜及系膜区以及该处原位免疫复合物的形成 ,不断地造成肾功能损害。SLE 频繁的复发正是当前影响 LN 疗效的瓶颈 ,治疗的关键是要调节好免疫系统使之处于稳定的状态。

我科从 20 世纪 70 年代末期开始使用青蒿素辅助治疗 SLE 取得了一定的效果。1989 年开始给经过常规治疗后已停止活动的 LN 患者服用青蒿素、冬虫夏草 ,观察两药抑制 LN 的复发 ,取得了较好的疗效。中医学认为 LN 是脾肾双虚、湿热内蕴、热毒居于营分 ,青蒿具有化湿透邪的作用。现代医学亦证实青蒿及青蒿提取物具有免疫抑制及免疫调节作用⁽³⁾ ,能提高 CD₈ 细胞的功能 ,抑制 B 细胞过度活化 ,从而抑制抗自身抗体的合成与分泌⁽⁴⁾ ,尤其抑制抗 DNA 抗体与相应抗原形成免疫复合物的产生 ,减弱了体液免疫在 LN 中最重要的病理基础。同时青蒿提取物及青蒿素能抑制炎症性介质肿瘤坏死因子(TNF-α)的产生⁽⁵⁾ ,从而有效的阻止肾间质纤维化及肾小球硬化 ,保护了肾功能。

冬虫夏草对机体免疫系统亦有双向调节作用 ,可以刺激 NK 细胞并增强细胞毒性 ,从而恢复对 B 细胞抗体的抑制作用 ,减少白细胞介素(IL)-4、IL-6、α-干扰素水平 ,同时提供必须氨基酸及微量元素 ,改善机体的全身状态 ,并清除氧自由基 ,增加 CD₈ 的活性及数量 ,解除某些 T 细胞亚群对 B 细胞的过度辅助作用 ,同时虫草可保护肾小管细胞中 Na⁺-K⁺-ATP 酶及 Ca²⁺-ATP 酶活性 ,改善肾小管细胞能量代谢 ,维持细胞内外正常离子浓度梯度⁽⁶⁾ ,减少细胞病损 ,加快修复 ,改

善肾脏血液动力学 ,减轻‘三高’状况 ,减轻肾脏毒性物质对肾脏的影响。

我们用青蒿素及冬虫夏草长期服用 ,未发现有严重的不良反应 ,患者顺应性好 ,两组对照 ,5 年内治疗组的显效率明显高于对照组 ,补体 C₃ 明显高于对照组 (对照组 3、5 年本组内比较补体 C₃ 亦有显著降低 ,反映对照组免疫反应活跃) ,治疗组中有 8 例患者连续观察 11 年 ,未出现复发的任何症状 ,生活质量好 ,有 2 例完成正常的妊娠过程 ,未有明显肾功能改变及狼疮活动的症状 ,亦未出现眼底改变 ,无胎儿畸型。这与有些学者报告的情况有所不同⁽⁷⁾ ,可能为二药合用 ,降低了药物本身的不良反应。本研究提示冬虫夏草、青蒿素不但可以在免疫稳定这个层面上起作用 ,可能还在抑制炎症反应方面有作用。但目前尚缺少更长期、大样本的观察 ,对两药物在免疫稳定中哪个环节起何作用尚不十分清楚 ,有待进一步研究。由于用药成本不高 ,疗效肯定 ,值得在临床中使用。

参 考 文 献

1. Austin HA , Balow JE. Natural history and treatment of lupus nephritis. Sem in Nephrol 1999 ;19(1):2.

2. 王海燕. 肾脏病学. 北京 :人民卫生出版社 ,1997:877.

3. 钟嘉熙 ,彭胜权 ,张剑勇. 中西医结合治疗系统性红斑狼疮 25 例. 中国中西医结合杂志 1999 ;19(1):47—48.

4. 高春芳 ,高玉祥. 青蒿琥酯对系统性红斑狼疮样小鼠模型的影响. 中华皮肤科杂志 1995 ;28(1):17—19.

5. 谭余庆 ,赵 一 ,赵启云. 青蒿提取物抗内毒素实验研究. 中国中药杂志 1999 ;24(3):166—171.

6. 赵学智 ,黎磊石. 冬虫夏草对环孢霉素 A 急性肾毒性保护作用的实验研究. 中华肾脏病杂志 1995 ;2(1):23.

7. 张 张春春. 系统性红斑狼疮的药物治疗. 临床内科杂志 2000 ;5:145.

(收稿 2001-07-01 第 2 次修回 2001-11-06)